



TITLE:

## 前立腺特異抗原Tandem-RとMarkit-Mの臨床的有用性の比較検討

AUTHOR(S):

桶川, 隆嗣; 加藤, 司顯; 宮田, 晃臣; 村田, 明弘; 三浦, 一郎; 米田, 龍生; 奴田原, 紀久雄; 東原, 英二

---

CITATION:

桶川, 隆嗣 ...[et al]. 前立腺特異抗原Tandem-RとMarkit-Mの臨床的有用性の比較検討. 泌尿器科紀要 1999, 45(3): 175-178

ISSUE DATE:

1999-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114009>

RIGHT:

## 前立腺特異抗原 Tandem-R と Markit-M の 臨床的有用性の比較検討

杏林大学医学部泌尿器科学教室（主任：東原英二教授）

桶川 隆嗣，加藤 司顯，宮田 晃臣，村田 明弘  
三浦 一郎，米田 龍生，奴田原紀久雄，東原 英二

### COMPARISON OF TANDEM-R PSA AND MARKIT-M PA IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Takatsugu OKEGAWA, Moriaki KATO, Akiomi MIYATA, Akihiro MURATA,  
Ichiro MIURA, Tatsuo YONEDA, Kikuo NUTAHARA and Eiji HIGASHIHARA  
*From the Department of Urology, Kyorin University School of Medicine*

The Tandem-R PSA (TR) assay was compared with the Markit-M PA (MM) assay in the diagnosis of the prostate cancer. In patients with a serum prostate specific antigen (PSA) level higher than the cut-off values measured by either the TR assay or the MM assay (4.1 ng/ml and 3.7 ng/ml, respectively), or a suspicious digital rectal examination, sextant biopsy of the prostate was performed. Among 227 patients undergoing biopsy, 64 patients were diagnosed as having prostate cancer. There was a significant difference of serum PSA values between patients with and without prostate cancer in either assay. There was no significant difference between the assays with respect to diagnosing according to prostate cancer using receiver operating characteristic analysis. The correlation between TR and MM in 150 men with a serum Tandem-R PSA below 10 ng/ml was  $Y = 1.12X + 3.745$  ( $R = 0.68$ ,  $p < 0.001$ ). The correlation coefficient for the relationship between TR and MM was only 0.68, indicating a poor correlation. Four of the 15 patients with MM values below 4.0 ng/ml calculated by transformation from MM to TR values had prostate cancer. This suggested that conversion of MM values to TR values in the low PSA range presents problems.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 175-178, 1999)

**Key words** : Prostate specific antigen, Clinical usefulness, Prostate cancer

## 緒 言

前立腺特異抗原 (PSA) は1979年 Wang と Chu によって分離同定されて以来，前立腺癌以外の他の悪性腫瘍と関連しないことから，前立腺癌マーカーとして開発されてきた<sup>1,2)</sup> Tandem-R (Hybritech 社) などの PSA 測定キットが開発されて以来，PSA の前立腺癌に対する高い感度に注目され，特に前立腺に局限する早期癌の発見や前立腺癌治療後のモニター指標として最も有用なマーカーとして認められている。本邦においては測定法や測定原理の異なる数多くのキットが使用されており，それぞれの測定キットによる血清 PSA 測定値が異なっているため，前立腺癌検出の精度に差がみられる。こうしたキット間における PSA 測定値の違いから生ずる臨床上的の混乱の解決のため，日本泌尿器科学会は1992年の PSA 小委員会によってそれぞれの測定値に換算する方法が検討された<sup>3)</sup> しかし，临床上，単に換算式を用いて行うことには問題があるとの報告がある<sup>4)</sup>

本論文は，本邦において広く使用されている

Tandem-R PSA (TR) と Markit-M PA (MM) (大日本製薬株式会社) の2種のキットにて同時に測定し，相関性の検討を含めた臨床的検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

1995年7月から1997年3月までに排尿障害を主訴に来院した症例に TR と MM を測定し，いずれかに異常 (TR 4.1 ng/ml 以上，MM 3.7 ng/ml 以上) を認めた患者および直腸診にて癌を疑った患者，計227名に対し，経直腸的超音波ガイド下で6カ所の生検を行った。組織学的に診断された前立腺癌患者64症例 (平均年齢  $73.0 \pm 9.3$  ; 57~90歳) (病期 (stage) B : 20例，C : 21例，D : 23例) と，非癌患者163症例 (平均年齢  $71.3 \pm 7.8$  ; 53~85歳) を対象とした。前立腺癌の臨床病期分類は前立腺癌取り扱い規約に準じて診断した。

TR と MM の測定は Special Reference Laboratory 社 (SRL, 東京) に依頼した。TR 測定はビースに固定した抗 PSA マウスモノクローナル抗体とヨウ

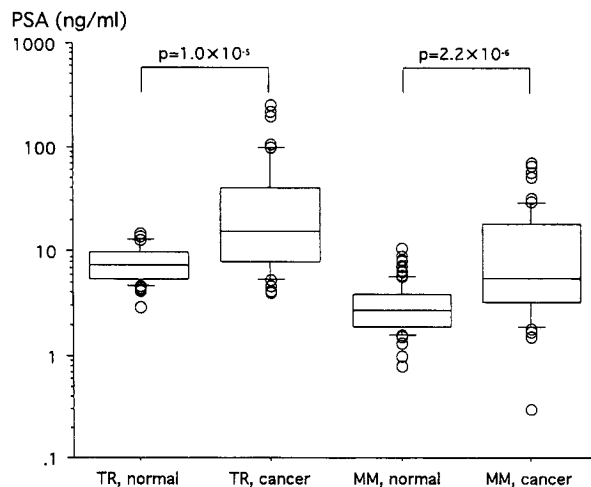


Fig. 1. Comparison of serum PSA level measured by Tandem-R PSA and that measured by Markit-M PA in patients with normal biopsy and prostate cancer. TR: Tandem-R PSA, MM: Markit-M PA.

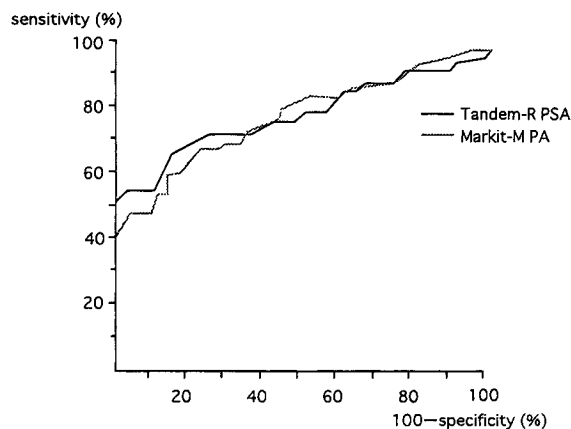


Fig. 2. Receiver operating characteristic analysis of relative effectiveness of Tandem-R PSA and Markit-M PA to differentiate cancer from normal biopsy.

化抗 PSA マウスモノクローナル抗体の2種類のモノクローナル抗体を用いるサンドイッチ型の immunoradiometric assay (IRMA) である<sup>5)</sup> MA 測定はマイクロプレートのウェルに結合した抗 PA モノクローナル抗体とパーオキシダーゼ標識抗 PA モノクローナル抗体を組み合わせた、サンドイッチ型の enzyme immunoassay (EIA) である<sup>6,7)</sup> 最小検出感度はそれぞれ 0.2 ng/ml, 0.5 ng/ml である。

統計解析は Welch's t-test を用いて分析した。

## 結 果

### 1 前立腺癌患者と非癌患者における Tandem-R PSA と Markit-M PA との関係

前立腺癌患者64症例と非癌患者163症例における

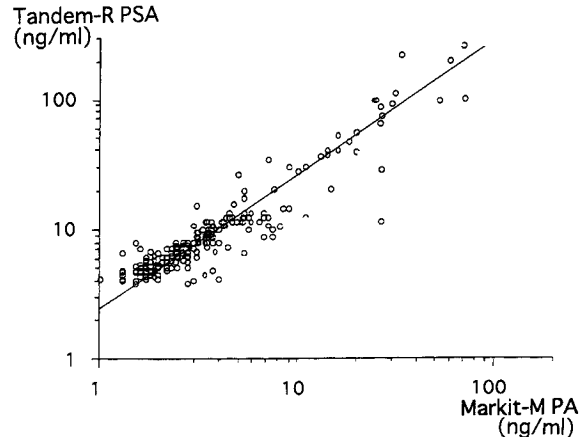


Fig. 3. Correlation between serum PSA obtained by Tandem-R PSA assay and that determined by Markit-M PA assay in 227 men with normal prostatic gland or prostatic cancer.  $Y = 2.792X - 0.408$ ,  $R = 0.89$ ,  $p < 0.001$  ( $\log Y = 0.905 \log X + 0.496$ ,  $R = 0.93$ ,  $p < 0.001$ )

TR と MM での血清 PSA 値の比較を Fig. 1 に示した。TR での血清 PSA 値は前立腺癌患者 ( $38.5 \pm 51.2$  (mean  $\pm$  SD)) と非癌患者 ( $7.9 \pm 2.9$ ) との間に、有意差がみられた ( $p = 1.0 \times 10^{-5}$ )。MM での血清 PSA 値は前立腺癌患者 ( $13.5 \pm 15.8$ ) と非癌患者 ( $3.2 \pm 1.7$ ) との間に、有意差がみられた ( $p = 2.2 \times 10^{-6}$ )。

### 2. Tandem-R PSA と Markit-M PA の Receiver operating characteristic (ROC) 曲線

Fig. 2 に TR と MM の ROC 曲線を示した。ROC 曲線下の TR と MM とでは両者の診断能に差がなかった。感度が100, 1-特異度が0の点から最も近い ROC 曲線上の点の感度, 特異度を示す値を cut-off 値にすると, TR は 9.9 ng/ml, MM は 3.9 ng/ml であった。この cut-off 値を用いた感度, 特異度はおのおの TR で 71.9%, 75.4%, MM で 67.2%, 76.7% であり, MM の特異度は TR より高いものの, 感度は低い結果であった。また MM の cut-off 値を TR と同じ感度を示す値に設定すると, 特異度は 65.9% であり, TR より低値を示した。

### 3. Tandem-R PSA と Markit-M PA との相関性

Fig. 3 に TR と MM との関係を示した。全体では, MM から TR への一次回帰直線は  $Y = 2.792X - 0.408$ ,  $R = 0.89$  ( $\log Y = 0.905 \log X + 0.496$ ,  $R = 0.93$ ) であった。相関係数 ( $R$ ) は 0.89 で TR と MM との間では相関がみられた。MM と TR との間の回帰係数 (傾き) は 1 ではなく, TR による測定値は MM の約 2.8 倍の値を示した。低濃度域における比較のために TR で 10 ng/ml 以下に示した 150 名における TR と MM との相関を Fig. 4 に示した。低濃度域における MM から TR への一次回帰直線は  $Y =$

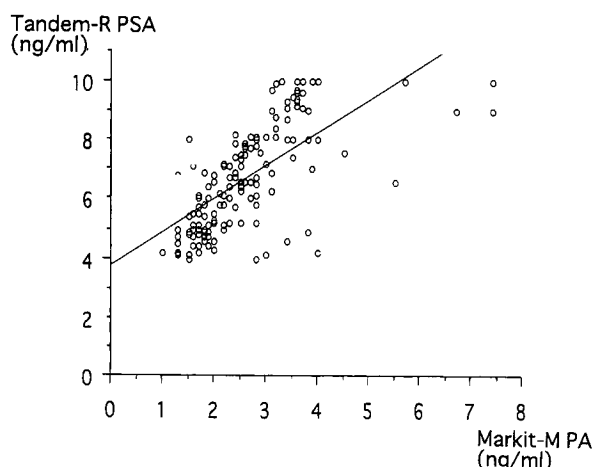


Fig. 4. Correlation between Tandem-R PSA and Markit-M PA in 150 men with serum Tandem-R PSA between 4 and 10 ng/ml.  $Y=1.12X+3.745$ ,  $R=0.68$ ,  $p<0.001$  ( $\log Y=0.523 \log X+0.607$ ,  $R=0.72$ ,  $p<0.001$ )

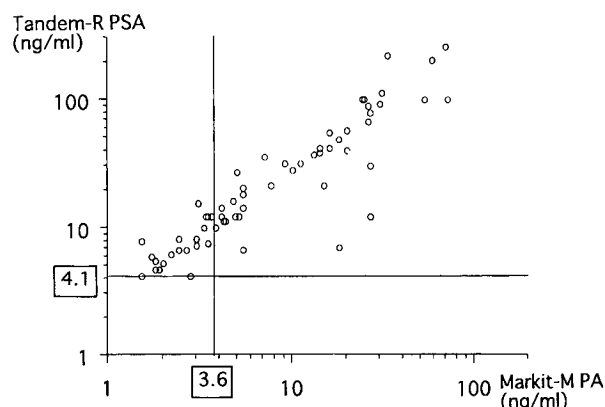


Fig. 5. Correlation between Tandem-R PSA assay and Markit-M PA in 64 men with prostatic cancer. 19 patients with normal Markit-M PA but high Tandem-R PSA had prostate cancer.

$1.12X+3.745$ ,  $R=0.68$  ( $\log Y=0.523 \log X+0.607$ ,  $R=0.52$ )であった。TR と MA との相関係数は0.68であり、相関は強くなかった。

#### 4. 前立腺癌患者における Tandem-R PSA と Markit-M PA との関係

Fig. 5 に前立腺癌患者の TR と MM の関係を示した。TR が 4.1 ng/ml 以上で MM が 3.6 ng/ml 以下を示した51症例のうち、Fig. 5 に示すように19症例が前立腺癌であった。前立腺癌の臨床病期別は、病期 B: 14例、病期 C: 5例であった。栗山らによって報告されている換算式:  $(TR)=2.896 \times (MM)-1.069$  を用いて MM を TR に換算し、換算した MM 値が 4.0 ng/ml 以下を示した15症例のうち4症例が前立腺癌であった。4症例は病期 B であった。

## 考 察

米国では1986年に Tandem-R PSA が米国医薬品局

の承認を得て以来 PSA は前立腺癌マーカーとしての有用性が広く認められるようになった。その後、5種類のキットが許可を得るに至っている<sup>8)</sup>。現在、わが国においては数多くのキットが使用されているが、おのおの測定キットによる血清 PSA 値には必ずしも一致していない。臨床上の混乱や国際比較も困難であるのが問題である。このため、日本泌尿器科学会は1992年の PSA 小委員会を設置して、各測定系の比較を行い、標準量の表示を変更する係数と相互の換算を可能にする1次回帰直線を提唱した<sup>3)</sup>。その結果によれば、TR (Y) と MA (X) との相関係数は0.99ときわめてよく相関したと記載されている。われわれが行った比較検討の結果では全症例では相関 ( $r=0.89$ ) はみられたものの低濃度域 (TR: 10 ng/ml 以下) では必ずしも強い相関を認めなかった ( $r=0.68$ )。また全症例において回帰係数 (傾き) は、大きく1からはずれており、TR による測定値は MM の約2.8倍の値を示した。

Thomas らは、前立腺癌  $\alpha 1$ -antichymotrypsin (ACT)-PSA の Total PSA に対する比率は前立腺肥大症の患者から得られたそれより有意に高いと報告し、また同様の報告は Ulk-Hakan ら、Anderson からなされている<sup>9-11)</sup>。Chen らは、前立腺肥大症の PSA は分子構造が異なっているため  $\alpha 1$ -antichymotrypsin と結合しにくく free PSA が多いと報告している<sup>12)</sup>。これらは、ACT-PSA と free PSA の認識の違いの重要性を示したものである。われわれは、検診にて free PSA を測定することによって、明らかに癌の予測は高くなり、不必要な生検を避けることができることを報告した<sup>13)</sup>。Graves らは、PSA 検査法は2つのタイプ、equimolar response assay と skewed response assay に分類した<sup>14)</sup>。モノクローナル抗体を用いた検査法は equimolar response assay としての測定系である可能性が高く、PSA-ACT および Free PSA を定量的に差がなく測定できると報告した。一方、モノクローナルとポリクローナル抗体の組合せでは skewed response assay としての測定系である可能性が高く、PSA 濃度それ自体に加えて PSA-ACT および Free PSA の存在比の違いによって影響を受け、正しく総 PSA 濃度を測定していないと考えられる<sup>14)</sup>。さらに梅田らは1次、2次抗体ともモノクローナル抗体を使用している MM に関して、equimolar response assay としての測定系にもかかわらず、その抗体の認識は同じ原理を用いた TR とは大きく異なり、free PSA の認識がきわめて低いことを報告している<sup>15,16)</sup>。われわれがおこなった臨床的検討の結果、回帰係数が、大きく1よりはずれていることは、前述した抗体による抗原基の認識の差によると考えられる。臨床で用いている MM の cut-off 値では、TR

に換算すると 9.6 ng/ml となり低濃度域の癌が cut-off 値以下となる。実際に、低濃度域にある限局性癌 18 症例のうち 15 症例と低濃度域にある病期 C の 4 症例を見逃がしてしまう結果であった。また MM を TR に換算する回帰式に当てはめても、4.0 ng/ml 以下である 15 症例のうち 4 症例の限局性癌を見逃がしてしまう結果であった。このように PSA の低濃度域における MM 測定値の TR への換算は問題点を含むことを示唆していると考えられる。

現在、各キット間で示されている換算式はキット間の ACT-PSA, free-PSA の認識の違いに基づいて作られていない。各キット間の抗原認識部位の差異があるため、各キットの PSA の測定値が必ずしも相互に一次方程式で換算できないことは明らかである。1997 年 12 月に行われた第 13 回前立腺シンポジウムでの各キットの比較を公表することが臨床上大きな意義があり、測定法の標準化の実現が導かれると考えられる<sup>17)</sup>

## 結 語

前立腺癌患者と非癌患者の血清 PSA 値の間には両キットとも有意差がみられた。PSA の低濃度域における Tandem-R PSA (TR) と Markit-M PA (MM) との相関係数は 0.68 であり、強い相関がみられなかった。臨床で用いている MM の cut-off 値では、限局性癌 18 症例のうち 15 症例と病期 C の 24 症例中 4 症例が診断されないという結果であった。また、換算式を用いて換算した MM 値が 4.0 ng/ml 以下を示した 15 症例のうち 4 症例が前立腺癌であった。ROC 曲線下の TR と MM の診断能に差がなかったが、低濃度域での MM から TR への変換式に問題点を含んでいた。

## 文 献

- 1) Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al.: Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* **48**: 1229-1232, 1981
- 2) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al.: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* **40**: 4568-4662, 1980
- 3) Kuriyama M, Akimoto S, Akaza H, et al.: Comparison of various assay system for prostate specific antigen standardization. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 395-399, 1992
- 4) 寿美周平, 梅田 宏, 古賀文隆, ほか: 前立腺特異抗原 (PSA) キット間における Free および Complex type の免疫認識の違いに関する検討—Delfia 法, ケミルミ ACS-PSA 法, Eiken 法を対象として— *泌尿紀要* **42**: 279-284, 1996
- 5) Liedtke RJ and Batjer J: Measurement of prostate specific antigen by radioimmunoassay. *Clin Chem* **30**: 649-652, 1984
- 6) 荒木陽一, 大西裕之, 大石賢二, ほか: 前立腺癌腫瘍マーカーとしての前立腺癌特異抗原 (PSA) の検討—MARKIT-M PA による PSA 測定の臨床的意義— *泌尿紀要* **38**: 1129-1134, 1992
- 7) 栗山 学, 江崎奈々, 篠田育男, ほか: 新しい EIA による前立腺特異抗原の測定, 特に早期前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別診断における有用性について. *日泌尿会誌* **84**: 244-250, 1993
- 8) Jacobson ED: Tosoh Medics Ins: premarket approval of AIA-PACK PA. *Federal Register* **58**: 42562-42563, 1993
- 9) Thomas AS: Serum prostate antigen binding  $\alpha$ 1-antichyotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. *J Urol* **152**: 1510-1514, 1994
- 10) Ulf-Hakan S: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with  $\alpha$ 1-antichyotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* **344**: 1594-1598, 1994
- 11) Anders C: Serum prostate antigen complexed to  $\alpha$ 1-antichyotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* **150**: 100-105, 1993
- 12) Chen Z, Chen H and Stamy TA: Prostate specific antigen (PSA) and in benign prostatic hyperplasia (BPH) tissue is different from PSA in prostate cancer (Pca) tissue. *J Urol* **155**: 696A, 1996
- 13) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al.: Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol* **156**: 1965-1968, 1996
- 14) Graves H: Standardization of immunoassays for prostate specific antigen. *Cancer* **72**: 3241-3244, 1993
- 15) 梅田 宏, 寿美周平, 鈴木 徹, ほか: Ab ピーズ PSA「栄研」法による前立腺特異抗原の測定—他キットとの血中遊離 PSA (free PSA) と  $\alpha$ 1-antichyotripsin 結合, PSA (ACT-PSA) の免疫認識の違いを中心として— *西日泌尿* **58**: 553-557, 1996
- 16) 梅田 宏, 寿美周平, 本田幹彦, ほか: 前立腺特異抗原 (PSA) 測定キット間の違いについての検討—遊離型と結合型 PSA に対する免疫学的認識と標準物質の違いを中心として— *日泌尿会誌* **89**: 426-433, 1998
- 17) 加藤象次郎, 伊藤善久, 石橋みどり, ほか: 血清 PSA 測定に関する調査研究委員会報告 (2). 我が国における血清総 PSA 測定の現状と標準化への提言. 第 13 回前立腺シンポジウム抄録集, 1997

(Received on July 6, 1998)  
(Accepted on November 20, 1998)